

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

THIS PAGE BLANK (USPTO)

09 / 4 8 5 3 7 7
420 Recd PCT/PTO 0 8 FEB 2000

IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

Applicants: Klaus SOMMERMEYER, Klaus HENNING,
Michael GORG and Thomas MAUL

Serial No.: (Not yet assigned - National phase USA of International Patent Application PCT
No. PCT/EP98/05011 of August 7, 1998 -- Claiming Priority of German Appln.
No. 197 34 370.8, filed August 8, 1997)

Filed: (on even date herewith)

For: **METHOD FOR THE CONTINUOUS PRODUCTION OF
HYDROLYTICALLY BROKEN DOWN AND POSSIBLY SUBSTITUTED
STARCH, USE OF HYDROLYTICALLY BROKEN DOWN STARCH
AND DEVICE FOR PRODUCING SAME**

CLAIM OF PRIORITY UNDER 35 USC 119

Assistant Commissioner for Patents
Washington, D.C. 20231

Dear Sir:

A formal claim for the benefit of priority of the filing date of August 8, 1997 of prior German Patent Application No. DE 197 34 370.8, referred to in the Declaration and Power of Attorney document as required by 37 C.F.R. 1.63, is hereby requested for the above-identified application.


A certified copy of the priority document is not being submitted herewith; but, should have been submitted by the International Bureau.

Acknowledgment of this Claim of Priority and the receipt of the certified copy of the priority document by the Examiner and/or the Office in the next official communication mailed from the U.S. Patent and Trademark Office, is respectfully requested.

Respectfully submitted,

Klaus SOMMERMEYER, Klaus HENNING,
Michael GORG and Thomas MAUL

2-8-00
Date

By: 
Richard L. Fix
Reg. No. 28,297

HENDERSON & STURM LLP
206 Sixth Avenue, Suite 1213
Des Moines, Iowa 50309-4076
Telephone: (515) 288-9589
Telefax: (515) 288-5311

THIS PAGE BLANK (USPTO)

**PRIORITY
DOCUMENT**

SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)



REC'D	20 OCT 1998
WIPO	PCT

Bescheinigung

Die FRESENIUS AG in Bad Homburg v.d.H./Deutschland hat eine
Patentanmeldung unter der Bezeichnung

"Verfahren zur kontinuierlichen Herstellung von
hydrolytisch abgebauter ggfls. substituierter
Stärke, Verwendung der hydrolytisch abgebauten
Stärke und Vorrichtung zu ihrer Herstellung "

am 8. August 1997 beim Deutschen Patentamt eingereicht.

Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wieder-
gabe der ursprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.

Die Anmeldung hat im Deutschen Patentamt vorläufig die Sym-
bole C 08 B, A 61 K und A 23 L der Internationalen Patent-
klassifikation erhalten.

München, den 27. Juli 1998

Der Präsident des Deutschen Patentamts
Im Auftrag



Aktenzeichen: 197 34 370.8

Nietiedt

fr2970

6. August 1997

lud/bia/mer/cb

F:\B\FUL\FREWPT\ALL0435

FRESENIUS AG

Gluckensteinweg 5
61350 Bad Homburg v.d.H.

Verfahren zur kontinuierlichen Herstellung von hydrolytisch abgebauter ggfls. substituierter Stärke, Verwendung der hydrolytisch abgebauten Stärke und Vorrichtung zu ihrer Herstellung

Verfahren zur kontinuierlichen Herstellung von hydrolytisch abgebauter ggfs. substituierter Stärke, Verwendung der hydrolytisch abgebauten Stärke und Vorrichtung zur ihrer Herstellung

Beschreibung

Verfahren zur kontinuierlichen Herstellung von hydrolytisch abgebauter Stärke bzw. hydrolytisch abgebauten substituierten Stärkeprodukten.

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung hydrolytisch abgebauter Stärke bzw. hydrolytisch abgebauter substituierter Stärkeprodukte, wie Hydroxyethylstärke oder Hydroxypropylstärke, sowie die Verwendung der gemäß der Erfindung hergestellten Produkte im medizinischen Bereich, insbesondere als Plasmastreckmittel.

Es ist bekannt, Stärke und substituierte Stärkeprodukte, wie Hydroxyethyl- oder Hydroxypropylstärke, hydrolytisch abzubauen. So wird in der DE-OS 30 000 465 ein Verfahren zur Herstellung eines Stärkehydrolysats beschrieben, bei dem α -Amylase verwendet wird. Das dort beschriebene Verfahren arbeitet sehr kompliziert und ist nicht ohne weiteres kontinuierlich durchzuführen. Es ist im übrigen nur beschränkt anwendbar.

Auch in der DE-A1-33 13 600 wird ein Verfahren zum hydrolytischen Abbau von Stärke beschrieben, bei dem α -Amylase, beta-Amylase oder Pullulanase eingesetzt wird, wobei die Stärke vor oder nach der Hydrolyse zum Beispiel mit Ethylenoxid substituiert werden kann.

Der Abbau von Hydroxyethylstärke zu einem Produkt, das als Plasma-Expander eingesetzt werden kann, wird u.a. in der EP-A1-0 402 724 beschrieben.

Die Überführung derartiger Verfahren in den kontinuierlichen Maßstab ist nicht ohne weiteres möglich. Es besteht somit ein Bedürfnis nach einem kontinuierlichen Verfahren, das wirtschaftlich arbeitet und das zu Produkten führt, die auf den verschiedensten Gebieten eingesetzt werden können.

Bekanntlich werden gerade an die Produkte, welche auf medizinischem Gebiet verwendet werden, hohe Anforderungen gestellt. Zum einen benötigt man Produkte, die beim Patienten keine Allergie hervorrufen, zum anderen soll die Abbaurate, d.h. der Konzentrationsabfall innerhalb der ersten 24 Stunden, beim Patienten sehr hoch sein und die Organhalbwertszeit kurz sein. Im übrigen hängt die klinische Verwendbarkeit von abgebauten Stärkeprodukten sehr stark von den physikalisch chemischen Eigenschaften ab. In diesem Zusammenhang wird auf die Arbeiten von Klaus Sommermeyer et al. verwiesen, die u.a. in *Krankenhauspharmacie* 8, (8271/8) (1987) und *starch/Stärke* 44 (5), 173-9(1992) erschienen sind.

Aufgabe der Erfindung ist es, ein Verfahren zur kontinuierlichen Herstellung von hydrolytisch abgebauter Stärke bzw. hydrolytisch abgebauter substituierter Stärkeprodukte zur Verfügung zu stellen, das wirtschaftlich arbeitet, mit dem die Eigenschaften der Abbauprodukte gezielt eingestellt werden können, das sich mit geringem apparativen und verfahrenstechnischen Aufbau durchführen läßt und das zu Produkten führt, die insbesondere im medizinischen Bereich und in der Lebensmitteltechnologie eingesetzt werden können.

Diese Aufgabe wird durch ein Verfahren gemäß Patentanspruch 1 gelöst. In den Patentansprüchen 2 bis 9 werden weitere vorteilhafte Ausführungsformen des erfindungsgemäßen Verfahrens beschrieben.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist die Verwendung der nach einem Verfahren gemäß den Ansprüchen 1 bis 9 hergestellten Produkte als Plasma-streckmittel bzw. zur Herstellung von Dialyselösungen.

Zur Durchführung des erfindungsgemäßen Verfahrens können übliche Stärken eingesetzt werden, wie beispielsweise Kartoffelstärke, Weizenstärke, Maniocsstärke und dergleichen. Besonders geeignet sind die an Amylopectin reichen Stärken, wie die wachsartige Milo (SORGHUM)-Stärke, Maisstärke oder Reisstärke. Die Stärken können modifiziert oder nicht modifiziert eingesetzt werden; die Stärke kann auch bereits als teilabgebaute Stärke zum Einsatz gelangen. Als modifizierte Stärken werden insbesondere Hydroxypropyl- und bevorzugt Hydroxyethylstärke eingesetzt.

Die Modifizierung kann vor der Hydrolyse, jedoch auch nach der Hydrolyse durchgeführt werden. Bevorzugt wird jedoch vor der Hydrolyse modifiziert, insbesondere ethoxyliert.

Die abzubauenende modifizierte oder nicht-modifizierte Stärke wird vorteilhafterweise als wässrige Lösung oder Suspension eingesetzt, wobei unter Suspension auch in Wasser befindliche, Stärke enthaltende Körner zu verstehen sind. Die Konzentration an Stärke oder modifizierter Stärke in der Lösung bzw. der Suspension kann in weiten Grenzen eingestellt werden.

Man kann die Konzentration bereits vor der Hydrolyse im Hinblick auf den gewünschten Verwendungszweck des Endprodukts einstellen; ferner ist es möglich, durch die Wahl der Konzentration in Zusammenspiel mit weiteren Parametern, wie Hydrolysetemperatur, Verweilzeiten usw., das Eigenschaftsprofil des Endprodukts zu beeinflussen. Vorzugsweise beträgt die Konzentration 25-30 Gew.-% bezogen auf das Gesamtgewicht.

Nach Versetzen mit einem Hydrolyseierungsmittel, insbesondere einer Mineralsäure, wie Salzsäure, wird auf die gewünschte Temperatur erhitzt, vorzugsweise mit Hilfe von Wärmeaustauschern.

Die Suspension bzw. Lösung wird sodann einem rohrförmigen temperierten Reaktor zugeleitet, wobei unter Reaktor auch eine Vielzahl von Reaktoreinheiten zu verstehen ist, die nacheinander geschaltet sind. Der Reaktor ist auf die gewünschte Hydrolysiertemperatur temperiert, vorzugsweise auf 70-80°C. Das zu hydrolysierende Gut wird dem rohrförmigen Reaktor von unten, d.h. gegen die Schwerkraft, zugeführt, so daß sich die Suspension bzw. Lösung von unten nach oben, d.h. in aufsteigender Richtung, bewegt. Sofern mehrere Reaktoreinheiten eingesetzt werden, sind sämtliche Reaktoreinheiten parallel ausgerichtet und werden jeweils von unten her angeströmt.

Grundsätzlich ist es möglich, den überwiegenden Teil der Hydrolyse in einem einzigen Rohr durchzuführen. Man kann jedoch auch mehrere rohrförmige Reaktoreinheiten aneinanderreihen, beispielsweise nebeneinander oder übereinander anordnen, was aus Herstellungs- und Handhabungsgründen bevorzugt ist. Das Überleiten des Hydrolyseguts von einer Reaktoreinheit in die nächste Reaktoreinheit kann in einfacher Weise z.B. mit Rohrverbindungen, ggfls. unter Zwischenschaltung von regelbaren Pumpen erfolgen.

Die Rohrreaktoren sind so ausgelegt bzw. die Durchflußgeschwindigkeit ist so bemessen, daß mindestens ein überwiegender Teil der Hydrolyse, d.h. mindestens 60 %, vorzugsweise 85-95 % des Abbaus in den rohrförmigen temperierten Reaktoren stattfindet. Diese Spaltung findet also vorteilhafterweise - wie dies nachstehend ausgeführt wird - als 1. Stufe in Form einer Rohspaltung statt. Die rohrförmigen Reaktoren enthalten vorzugsweise keinerlei Mischelemente, um eine einheitliche Vorwärtsbewegung der Suspension während der Hydrolyse ohne Vermischen zu gewährleisten. An den Verbindungsrohren können Probeentnahmestellen vorgesehen sein.

Das bereits zu einem überwiegenden Teil abgebaute Produkt, beispielsweise zu 90 %, kann sodann in eine oder mehrere weitere Reaktoren überführt werden, in denen der hydrolytische Abbau bis zum gewünschten Ausmaß (2. Stufe in Form

einer Feinspaltung) durchgeführt wird. Bevorzugt wird der Rest der Hydrolyse in der Feinspaltungsstufe in Reaktoren durchgeführt, die statische Mischelemente aufweisen.

Mit Hilfe dieser Reaktoreinheiten ist es möglich, die Hydrolyse bis zu einem vorbestimmten Endwert zu führen und die Feinabstimmung des Verfahrens vorzunehmen. Diese Reaktoren sind deshalb vorteilhafterweise auch mit Mitteln zur Temperaturführung versehen. Auf diese Weise ist es möglich, den gewünschten Hydrolysegrad genau einzustellen. Der Hydrolysegrad wird vorzugsweise mit Hilfe von Viskositätsmessungen überprüft.

Erfindungsgemäß ist es bevorzugt, ein zweistufiges kontinuierliches Spaltungsverfahren, bestehend aus Roh- und Feinspaltung, durchzuführen. Andererseits kann jedoch auch ein einstufiges Spaltungsverfahren entsprechend der Rohspaltung durchgeführt werden, wenn der hydrolytische Abbau nicht notwendigerweise zu einem exakten vorbestimmten Abbaugrad führen muß, sondern innerhalb bestimmter Grenzen schwanken kann.

Die Strömung des flüssigen, zu hydrolysierenden Guts gegen die Schwerkraft hat den Vorteil, daß sich die in einem Reaktor befindlichen Schichten der Lösung/-Suspension praktisch nicht vermischen. Denn durch die Hydrolyse werden kontinuierlich Stärkespaltprodukte mit abnehmender Kettenlänge gebildet, was zur Folge hat, daß die Flüssigkeitsschichten eine immer geringere Viskosität, zum Boden des Reaktors betrachtet, aufweisen. In dem Reaktor befinden sich also Schichten mit einem stetig abnehmenden Viskositätsgefälle - von unten nach oben gegen die Schwerkraft betrachtet.

Die zu behandelnde Lösung wird bei der Hydrolyse mit einer solchen Geschwindigkeit durch den Reaktor bewegt, die im wesentlichen eine ungestörte Ausbildung dieses Viskositätsprofils gestattet. Nachdem die Reaktorlänge, also die Reaktionslänge bei dem kontinuierlichen Verfahren fixiert ist, legt die Förderge-

schwindigkeit die gesamte Reaktionszeit fest, die in Abhängigkeit des gewählten Hydrolysegrad bestimmt wird.

Wird eine Mehrrohr-Reaktor-Anlage eingesetzt, so sind die Verbindungsrohre in ihrem Querschnitt so bemessen, daß die Schichten mit gleicher Viskosität von dem einen zum anderen Reaktor im wesentlichen ohne Störung, also ohne Vermischen der Schichten, überführt werden können, so daß in der nächsten Reaktoreinheit die Hydrolysebehandlung gegen die Schwerkraft erfolgen kann.

Selbstverständlich kann man das Eigenschaftsprofil des erhaltenen Hydrolysats auch durch Wahl der Konzentration der Anfangslösung bzw. Anfangssuspension, durch die Wahl des Molekulargewichts der eingesetzten Stärke bzw. Stärkederivate, durch den Substitutionsgrad und dgl. beeinflußt werden.

Sollen modifizierte abgebaute Stärkeprodukte hergestellt werden, so wird vorzugsweise die Modifizierung der Stärke vor der Hydrolyse vorgenommen. Es ist bei dem erfindungsgemäßen Verfahren möglich und bevorzugt, sowohl das Modifizierungsverfahren als auch das Hydrolyseverfahren voll kontinuierlich durchzuführen.

So kann man Stärke, insbesondere abgebaute Stärke, beispielsweise zur Ethoxylierung mit Ethylenoxid versetzen, wobei dem Gemisch soviel Natronlauge zugefügt wird, daß der gewünschte pH erreicht wird. Dieser pH liegt vorzugsweise im basischen Bereich und kann beispielsweise den Wert 13 haben. Das Mischen und die Reaktion können kontinuierlich durchgeführt werden, wobei die Umsetzung vorzugsweise in einem oder mehreren, hintereinander geschalteten, mit statischen Mischern versehenen Reaktoren stattfindet. Das ethoxylierte Produkt wird sodann, wie vorstehend beschrieben, zwecks Durchführung der Hydrolyse mit Salzsäure versetzt und auf die gewünschte Temperatur gebracht und der Hydrolyse zugeführt.

Es war besonders überraschend, daß es mit Hilfe des erfindungsgemäßen Verfahrens möglich ist, kontinuierlich Stärke und/oder modifizierte Stärke hydrolytisch kontinuierlich mit einem einheitlichen Profil im Endprodukt abzubauen. Es war weiterhin besonders überraschend, daß man in den rohrförmigen Reaktoren ohne Durchmischung der Lösung mittels statischer Mischer oder bewegter Mischer ein Hydrolysat mit einer günstigen Molekulargewichtsverteilung erhält, insbesondere daß nicht durch Kanalbildung, wie zu befürchten war, ein sehr breites Molekulargewichtsspektrum entsteht.

Das erfindungsgemäße Verfahren bringt eine wesentliche Vereinfachung des Hydrolyseprozesses und führt somit zu erheblichen Kosteneinsparungen, da für Säurehydrolyseprozesse nur spezielle Stähle (beispielsweise HASTELLOY) eingesetzt werden können, was für Apparaturen, in denen statische Mischer vorhanden sind, sehr kostenaufwendig ist.

Mittels des erfindungsgemäßen Verfahrens ist es möglich, gezielt und reproduzierbar ein Hydrolysegut mit bestimmten Eigenschaften, herzustellen. Man kann so exakt definierte Endwerte einstellen wie Molekulargewicht, Molekulargewichtsverteilung, Substitutionsgrad u. dgl. Diese Werte lassen sich reproduzierbar und auf längere Dauer konstant erzielen, während beim sogenannten batch-Betrieb die Schwankungen sehr groß sind und nur schwer zu steuern sind. Dies trifft nicht nur für den Abbau von Stärke zu, sondern auch für den Abbau von modifizierten Produkten, so daß es möglich ist, in Kombination mit einem Modifizierungsverfahren für die verschiedensten Einsatzzwecke Präparate mit den gewünschten Eigenschaften herzustellen.

Das Verfahren ist sehr flexibel und kann weitgehend automatisiert werden.

Das erfindungsgemäße Verfahren kann mit einer Anlage, wie sie schematisch in der Abbildung dargestellt ist, durchgeführt werden.

Mit 10 ist in der Zeichnung eine Vorrichtung zur kontinuierlichen Hydrolyse von Stärke oder Stärkederivaten angegeben. Von der Station 12 wird kontinuierlich zu hydrolysierende Hydroxyethylstärke-Lösung einem Mischer/Wärmetauscher 14 zugeführt, der mit einem Behälter 16 verbunden ist, der als Hydrolysierungsmittel, beispielsweise Salzsäure aufweist. In dem Mischer/Wärmetauscher 14 erfolgt eine pH-Wert-Einstellung auf 1-2 und eine Temperierung der Lösung auf eine vorgewählte Hydrolysetemperatur, beispielsweise 70-80°C.

Anschließend wird die Hydrolyselösung mittels einer Pumpe 18 mit einer vorgegebenen Pumprate durch eine erste Rohrleitung 20 einem Reaktor 22 (gemäß der Zeichnung drei Reaktoreinheiten 24-28) als Reaktionsstrecke (Haupt- oder Grobhydrolysestation) derart zugeführt, daß die Hydrolyselösung gegen die Schwerkraft von unten nach oben steigt, wie dies durch die Pfeilrichtung in den Reaktoreinheiten 24-28 dargestellt ist. Zu diesem Zwecke weist die Reaktoreinheit 24 in der Betriebslage einen unten angeordneten Einlaßstutzen 23 und einen oben angeordneten Auslaßstutzen 25 auf. Diese Stutzen 23 und 25 sind gleichermaßen bei den übrigen Reaktoreinheiten 26 und 28 vorgesehen. Die Rohrleitung 20 ist dabei in ihrem Querschnitt so dimensioniert, daß die jeweils aus dem Reaktor 24-28 ankommenden Hydrolyseschichten im wesentlichen nicht miteinander vermischt werden.

Andererseits kann es jedoch aber auch ausreichen, daß nur eine Reaktoreinheit 24 als Haupthydrolysestation (strichliert mit 22 dargestellt) eingesetzt wird, sofern diese ausreichend in seinem Volumen dimensioniert ist. Erfindungswesentlich ist es dabei, daß die langsam hochsteigende Hydrolyse-Lösung sich nicht in ihren Schichten miteinander vermischt, d.h. die einzelnen Schichten mit ihren unterschiedlichen Hydrolysezuständen sollen sich, ähnlich den Böden bei der fraktionierten Destillation, nicht miteinander vermischen. Infolgedessen kann am oberen Ausgangspunkt der Reaktoreinheiten 24-28 jeweils eine Lösung mit einem definierten Hydrolysegrad abgezogen werden, wobei anschließend eine Feineinstellung der Hydrolyse erfolgen kann. Die Reaktoreinheiten 24-28 werden daher

als Haupthydrolysestation bezeichnet. Insbesondere sind die Reaktoreinheiten 24-28, in ihrem Innenraum nicht mit Mischelementen ausgerüstet, die eine Vermischung der gesamten Hydrolyse-Lösung bewirken könnten. Es soll also der Hydrolysegradient, der mit der Viskosität der einzelnen Schichten korreliert wird, im wesentlichen unverändert bleiben, d.h es soll keine Vermischung der einzelnen Schichten untereinander stattfinden.

Die Reaktoreinheiten 24-28 weisen vorteilhafterweise einen Temperiermantel 27 auf, wie er symbolisch bei der Reaktoreinheit 26 in der Zeichnung gezeigt ist. Dieser Temperiermantel ist mit einer auf einer vorbestimmten Temperatur gehaltenen Temperierflüssigkeit, üblicherweise Wasser, durchflossen und hält somit den Inhalt der jeweiligen Reaktoreinheiten 24-28 auf der gewünschten Temperatur. Letztere wird von Fall zu Fall dadurch bestimmt, daß an bestimmten Stellen die Reaktoreinheiten 24-28 Flüssigkeitsproben zur Bestimmung der jeweiligen Viskosität, d.h. des jeweiligen Hydrolysegrads entnommen werden und hieraus anhand von Tabellen und der bekannten Förderate der Endhydrolysegrad bestimmt wird.

Die Dimensionierung der Reaktoreinheiten 24-28 ist derart ausgelegt, daß eine Mindesdurchströmungsgeschwindigkeit bei einer vorbestimmten Viskosität sichergestellt ist, um eine Vermischung der jeweiligen Schichten infolge Diffusion zu verhindern. Letzere hängt u.a. im wesentlichen von der Viskosität ab. So liegt die Untergrenze der Strömungsgeschwindigkeit bei etwa 3 cm/min., wenn die Viskosität der zu hydrolysierenden Lösung bei etwa 20 mPa x s liegt. Vorteilhafterweise liegt die Strömungsgeschwindigkeit zwischen 5-20, insbesondere zwischen 10-15 cm/min.

Auch das Längen-/Durchmesserverhältnis der Reaktoreinheiten 24-28 wird vom Durchsatz der zu hydrolysierenden Lösung bestimmt. Vorteilhafterweise liegt dieses Verhältnis zwischen 10:1 bis 20:1.

Vorteilhafterweise ist die Haupthydrolysestation 22 durch eine zweite Rohrleitung 30 mit einer Feinhydrolysestation 32 (strichliert dargestellt) verbunden, wie sie durch die Reaktoreinheiten 34-40 gekennzeichnet ist. Diese Reaktoreinheiten 34-40 sind vorteilhafterweise mit einer Temperiereinheit 42 verbunden, beispielsweise durch einen Temperiermantel, durch den eine auf einer vorbestimmten Temperatur gehaltene Temperierflüssigkeit fließt und der dem Temperiermantel 27 entspricht. Hierdurch kann die für die Hydrolyse zweckmäßige Temperatur eingestellt werden, die vorteilhafterweise mittels der sich jeweils einstellenden Viskosität in der Hydrolyselösung überwacht und gesteuert wird. Des weiteren sind diese Reaktoreinheiten 34-40 mit schematisch dargestellten Mischelementen 44 ausgerüstet, so daß innerhalb der Reaktoren eine einheitliche Durchmischung stattfindet, um eine einheitliche Hydrolyse zu gewährleisten. Die Temperiereinheit 42 ist in der Zeichnung lediglich in Verbindung mit der Reaktoreinheit 34 dargestellt und kann natürlich auch bei den anderen Reaktoreinheiten 36-40 vorgesehen sein. Dergleichen wird sie aus einer üblichen nicht gezeigten Temperierflüssigkeitsquelle gespeist.

Es kann beispielsweise in der Haupthydrolysestation 22 eine Hydrolyse bis zu 95 % stattfinden, während in der Feinhydrolysestation 32 nur noch 5 % des angestrebten Hydrolysegrads erzielt werden.

Wie vorstehend erwähnt, muß die Feinhydrolysestation 32 erfindungsgemäß nicht vorgesehen sein, da dort ein Hydrolyseprodukt mit einer engen Molekulargewichtsverteilung hergestellt wird. Ist eine solche enge Verteilung nicht notwendig, so kann eine solche Feinhydrolysestation 32 entfallen.

Wie in der Zeichnung dargestellt, wird die zu hydrolysierende Flüssigkeit in der Feinhydrolysestation 32 vorteilhafterweise ebenfalls von unten nach oben geführt, um Schwerkrafteinflüsse im wesentlichen auszuschalten.

Um die Hydrolyse zu stoppen, wird die Lösung am Ende der Hydrolyse in einer Neutralisationsstation 46 mit Natronlauge vermischt, die aus dem Vorratsbehälter 48 überführt wird. Insofern ist das Gefäß 46 mit einer dritten Rohrleitung 50 mit der Feinhydrolysestation 32 verbunden.

Anschließend wird das Gemisch zur weiteren Aufarbeitung, beispielsweise Diafiltration und Sprühtrocknung, aus dem Gefäß 46 in weitere, nicht gezeigte Bearbeitungsapparaturen überführt.

Die Erfindung wird durch folgendes Beispiel näher erläutert.

Beispiel 1

Durch Zugabe von Wasser und Lauge wird eine 30%ige Stärkelösung hergestellt. Daraus wird in einer kontinuierlichen Stärkeethoxylierungsanlage mittels Ethylenoxid Hydroxyethylstärke mit einem Molekulargewicht von 1,4 Millionen Dalton hergestellt und mit einem Volumenstrom von ca. 11,3 l/h einem Rohrreaktor ohne Mischelemente zugeführt. Der Reaktor hat die Dimension von ca. 2,6m x DN 100. Die Ethoxylierung ist nicht Gegenstand der Erfindung, da auch eine Stärke für die nachfolgende Hydrolyse eingesetzt werden kann.

Der Hydroxyethylstärkelösung wird vor Einleiten in einen Hydrolysereaktor 0,2 l/h 25 %-ige HCl zudosiert; ferner wird die Reaktionslösung mittels eines Wärmeaustauschers auf eine Temperatur von 70°C gebracht, wobei der pH-Wert auf etwa 1,0 gebracht wird. Der Hydrolysereaktor wird mittels Temperierung auf 70°C gehalten, wobei es wesentlich ist, daß die unbehandelte Lösung den Reaktor, der ohne Mischelemente auskommt, von unten nach oben (gegen die Schwer-

kraft) durchströmt. Die Verweilzeit der Lösung beträgt ca. 2 Stunden. Dabei wurde das Molekulargewicht von 1,4 Mio. auf 300 000 Dalton reduziert.

In einem vorteilhafterweise nachgeschalteten Feinhydrolyseteil, der aus mehreren Reaktoren mit statischen Mischelementen besteht, wird ein Endmolekulargewicht (Gewichtsmittel) von etwa 250.000 Dalton eingestellt. Die Hydrolyse wird sodann mittels Neutralisation beendet. Das Gemisch wird mittels Diafiltration mit Hilfe einer Membran einer Ausschlußgrenze von 50.000 Dalton gereinigt. Das getrocknete Produkt ist hervorragend geeignet als Plasmastreckmittel.

Patentansprüche

1. Verfahren zur kontinuierlichen Herstellung von hydrolytisch abgebauten Stärkederivaten, die gegebenenfalls substituiert sind, durch Umsetzen mit einem Hydrolysemittel in einem wäßrigen Medium und anschließendes Neutralisieren zum Abbruch der Hydrolyse, dadurch gekennzeichnet, daß man kontinuierlich eine Lösung oder Suspension, die die zu hydrolysierende, gegebenenfalls substituierte Stärke enthält, durch eine Reaktionsstrecke im wesentlichen vermischungsfrei gegen die Schwerkraft in der Hydrolysestufe führt.
2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Reaktionsstrecke zumindest einen rohrförmigen Reaktor (24-28) aufweist, der in der Betriebslage einen unten angeordneten Einlaßstutzen (23) und einen oben angeordneten Auslaßstutzen (25) aufweist.
3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß man im Anschluß an die Haupthydrolyse gemäß Anspruch 1 eine Feinhydrolyse durchführt, bei der man die grob hydrolysierte Stärkelösung einem rohrförmigen Reaktor (32) mit Mischelementen (44) bei einer vorbestimmten Temperatur zuführt.
4. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß die rohrförmigen Reaktoren (24-28 und 34-40) im Betriebszustand im wesentlichen senkrecht angeordnet werden und das zu hydrolysierende Produkt von unten nach oben geführt wird.
5. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß die rohrförmigen Reaktoren auf eine vorbestimmte Temperatur von 25-100°C temperiert werden.

6. Verfahren nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß man die Haupthydrolyse im rohrförmigen temperierten Reaktor (22) zu 60-95 % durchführt.
7. Verfahren nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß man eine mit Ethylenoxid und/oder Propylenoxid veretherte insbesondere Wachsmaisstärke einsetzt.
8. Verfahren nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, daß man die Feinhydrolyse mit mehreren, mit statischen Mischelementen versehenen Reaktoren durchführt.
9. Verfahren nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, daß man teilabgebaute Stärke kontinuierlich mit Ethylenoxid in basischem Milieu ethoxyliert, das ethoxylierte Produkt mit Salzsäure ansäuert, die Haupthydrolyse bei einer Reaktionstemperatur von 60-100°C durchführt und die Hydrolyse durch Neutralisation und Abkühlen beendet.
10. Verwendung des nach einem der Ansprüche 1 bis 9 hergestellten hydrolytisch abgebauten Produkts als Plasmastreckmittel oder zur Herstellung von Dialyselösungen.
11. Vorrichtung zur Durchführung des Verfahrens nach Anspruch 1 mit einer Einspeiseeinrichtung (12) für Stärkelösung, einem Behälter (12) für ein Hydrolysierungsmittel, einer Misch- und Erwärmungsstation (14) zum Mischen der Stärkelösung mit dem Hydrolysierungsmittel und Erwärmen des Gemischs auf eine vorbestimmte Temperatur, einer Pumpanordnung (18) zum Einspeisen des Gemischs in wenigstens einen Reaktor (22),

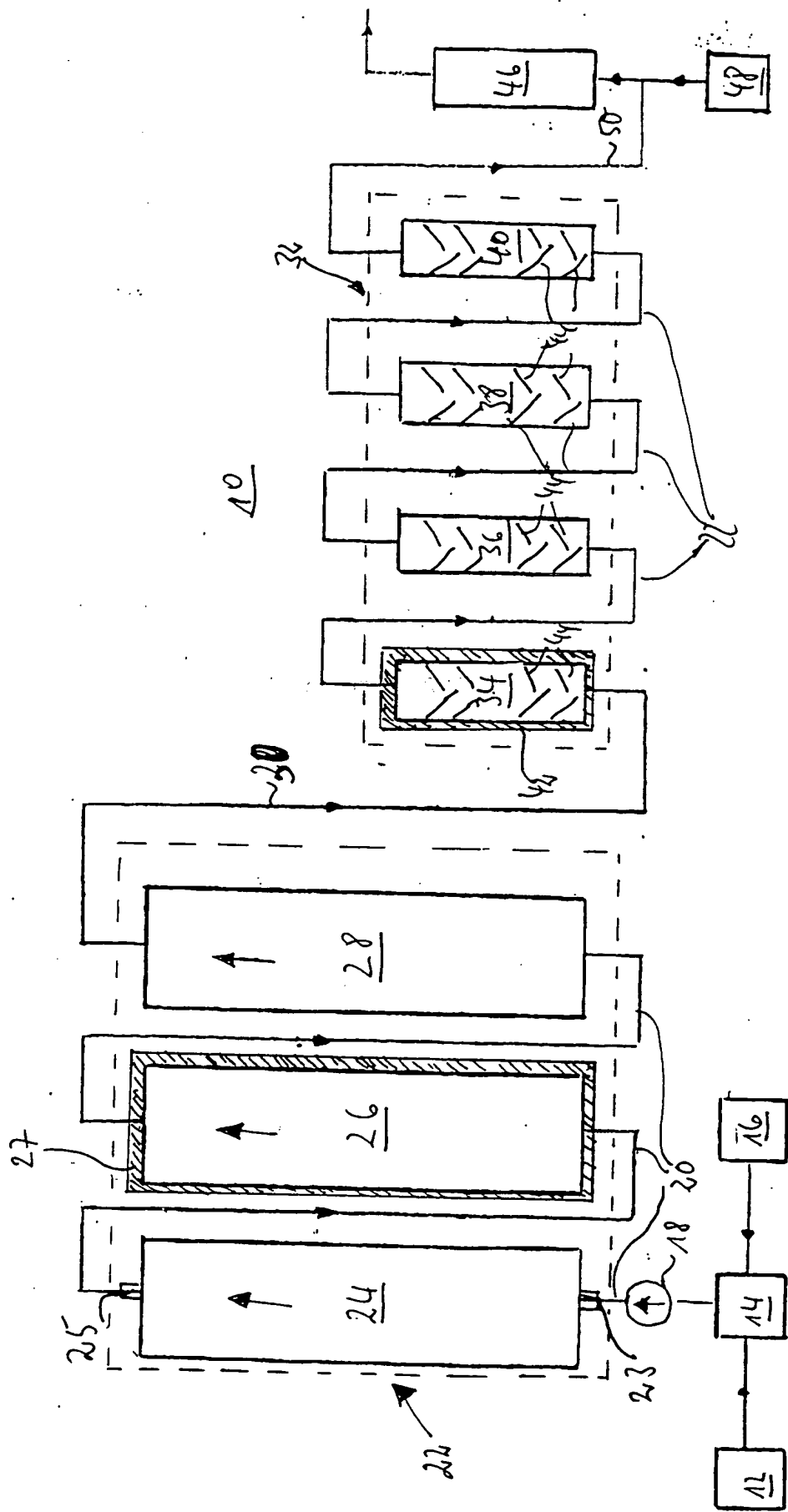
einer Rohrleitung (20), die sämtliche Einheiten miteinander verbindet, sowie einer Neutralisationsstation (46) zum Neutralisieren des Gemischs,

wobei der Reaktor 22 in der Gebrauchslage im wesentlichen senkrecht angeordnet ist und einen untenliegenden Einlaßstutzen (23) und einen obenliegenden Auslaßstutzen (25) aufweist und die Pumpanordnung (18) so betrieben ist, daß sie kontinuierlich mit einer vorbestimmten Pumprate die Stärkelösung dem untenliegenden Einlaßstutzen (23) zuführt, so daß die Stärkelösung gegen die Schwerkraft durch den Reaktor (22) zum Auslaßstutzen (25) gefördert wird.

12. Vorrichtung nach Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet, daß dem Reaktor (22) als Haupthydrolysestation eine Feinhydrolysestation (32) in Form wenigstens einer Reaktoreinheit (34-40) nachgeschaltet ist, die jeweils Mischelemente (44) aufweisen.
13. Verfahren nach Anspruch 11 oder 12, dadurch gekennzeichnet, daß die Reaktoren (24-28 und 34-40) jeweils mit einer Temperatureinheit (27, 42) versehen sind.

Zusammenfassung

Es wird ein Verfahren zur kontinuierlichen Herstellung von hydrolytisch abgebauter Stärke bzw. hydrolytisch abgebauter substituierter Stärkeprodukte wie Hydroxyethyl- oder Hydroxypropyl-Stärke beschrieben. Das Verfahren besteht im wesentlichen darin, daß man den Hauptteil des hydrolytischen Abbaus in einem rohrförmigen temperierten Reaktor (22) durchführt, der keine Mischelemente aufweist. Der restliche Teil des Abbaus wird in einem oder mehreren, mit Mischern versehenen Reaktoren (34-40) (Feinhydrolyse) durchgeführt. Das erhaltene Produkt läßt sich sowohl in der Lebensmittelindustrie als auch für medizinische Zwecke, insbesondere als Plasmastreckmittel, verwenden.



THIS PAGE BLANK (USPTO)